

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)	
C 0 7 D 513/04	3 3 1	C 0 7 D 513/04	3 3 1	4 C 0 7 2
// A 6 1 K 31/429		A 6 1 K 31/429		4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/10		A 6 1 P 9/10		
25/04		25/04		
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1	
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 11 頁)				

(21) 出願番号	特願2001－349379 (P2001－349379)	(71) 出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番11号
(22) 出願日	平成13年11月14日 (2001. 11. 14)	(72) 発明者	渡辺 俊博 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株 式会社内
		(72) 発明者	林 辺 敏 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株 式会社内
		(74) 代理人	100089200 弁理士 長井 省三
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規なイミダゾチアゾール誘導体

(57) 【要約】

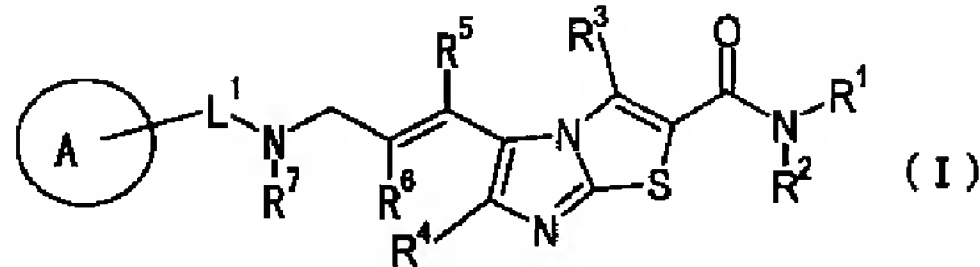
【課題】 医薬、殊にmGluR1が関与していると考えられる疾患、好ましくは脳梗塞の予防・治療剤又は疼痛の治療剤の提供。

【解決手段】 イミダゾチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩はmGluR1作用を有し、脳梗塞の予防・治療剤又は疼痛の治療剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(I)で示されるイミダゾチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化1】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

A: Het又はcAlk、

Het: 架橋型若しくはスピロ型であってもよく置換されていてもよい飽和ヘテロ環。

cAlk: 架橋型若しくはスピロ型であってもよく置換されていてもよいシクロアルキル。

L¹: 結合、又は-低級アルキレン-若しくは-O-低級アルキレン-。

R¹: H、cAlkで置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルで置換されていてもよいcAlk、又はHet。

R²: H又は低級アルキル。ここに、R¹とR²は隣接するNと一体をなして、架橋型若しくはスピロ型であってもよく置換されていてもよい含窒素飽和ヘテロ環を形成することができる。

R³、R⁴、R⁵及びR⁶: 同一又は異なって、H又は低級アルキル。

R⁷: H又は式A-L¹-で示される基)。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬殊に脳梗塞治療剤又は疼痛治療剤として有用な新規なイミダゾチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

【0002】

【従来の技術】グルタミン酸は、ほ乳類の中樞神経系において神経伝達物質として働いている(Mayer M. L. and Westbrook G. L., Prog. Neurobiol., 28(1987)197-276)。グルタミン酸は神経終末より放出され、シナプス後膜あるいは神経終末に存在するグルタミン酸受容体を介して神経細胞活性あるいは神経伝達物質の放出を調節している。一方、グルタミン酸受容体は種々の薬理的、生理学的研究から現在大きく二つのカテゴリーに分類されている。その一つはイオンチャネル内蔵型であり、もう一つは代謝調節型の受容体である(Hollmann M. and Heinemann S., Annu. Rev. Neurosci., 17(1994)31-108)。更に分子生物学的研究により、その代謝調節型の受容体[メタボトロピックグルタメート受容体(以下mGluRという)]には、mGluR1乃至mGluR8の異なる8種類のサブタイプが存在する。mGluRは、細胞内へGタンパク質を介してホスホリパーゼ、イノシトール3リン酸(IP3)又はカルシウムと情報を伝える受容体(mGluR1及びmGluR5)と、Giタンパク質と共役しcAMP産生を抑制する受容体(mGluR

2、mGluR3、mGluR4、mGluR6、mGluR7及びmGluR8)とに分類される。これら受容体は、それぞれ異なる脳内分布を示し、例えばmGluR6は脳内には存在せず網膜上のみ存在し、それぞれの受容体が異なる生理的役割を担っているものと推察されている(Nakanishi S., Neuron 13(1995)1031-1037)。

【0003】mGluRと種々の病態との関連が以下①乃至④に報告されている。

①mGluR作動薬である(1S,3R)-1-アミノシクロペンタン-1,3-ジカルボン酸(以下(1S,3R)-ACPDという)の投与によるてんかんの誘発(Tizzano J. P. et al., Neurosci. Lett., 162(1993)12-16; McDonald J. W. et al., J. Neurosci., 13(1993)4445-4455)及びmGluR1の拮抗薬で、かつmGluR2の作動薬である(S)-4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェニルグリシン(以下(S)-CHPGという)の種々のてんかんモデルでの有効性が報告されている(Dalby, N. O. & Thomsen, C. J. Pharmacol. Exp. Ther., 276(1996)516-522)。

②電気生理学的実験による脊髄後角神経細胞への痛覚刺激の伝達にmGluRの関与(Young, M. R. et al., Neuropharmacology, 33 (1994)141-144; ibid, 34(1995)1033-1041)及びラットにおいて、(S)-CHPGに熱若しくは機械的痛覚刺激の回避反応を遅くさせる作用があることが報告されている(Young, M. R. et al., Br. J. Pharmacol., 114(1995)316P)。

③(1S,3R)-ACPDや(RS)3,5-ジヒドロキシフェニルグリシン(以下3,5-DHPGという)はマウスやラット脳実質に微量投与、又は全身投与するとけいれんを伴って、神経細胞死を引き起こす(Lipartit, M. et al., Life Sci., 52(1993)PL85-90; McDonald, J. W. et al., J. Neurosci., 13(1993)4445-4455; Tizzano, J. P., et al., Neuropharmacology, 34(1995)1063-3067)。これは、mGluR1及びmGluR5が活性化された結果によると考えられている。

④ベンゾジアゼピンの慢性投与により、依存性が形成されることがよく知られている。ベンゾジアゼピンの7日間持続投与後の2日目と3日目に、(1S,3R)-ACPDのmGluRを介したイノシトール・リン脂質の代謝回転が上昇することが報告され、ベンゾジアゼピンの退薬症候群の発現にmGluRが関与していることが示唆されている(Mortensen, M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 274(1995)155-163)。

【0004】以上の報告から、mGluR1に作用する化合物が、てんかん、痛み、神経細胞死の抑制又はベンゾジアゼピン退薬症候群の予防・治療薬として有用である。またラット脳梗塞モデルでの有効性が確認されていること(国際公開パンフレットW099/44639号公報)から、mGluR1に作用する化合物が脳梗塞の予防・治療剤として有用であると考えられる。更に、神経因性疼痛モデルでの痛覚閾値の低下を改善することが確認された(同W001/0870

5)ことから、mGluR1拮抗剤が神経因性疼痛の治療剤としても有用である。mGluR作用を有する化合物としては、イミダゾベンゾチアゾール誘導体(同W098/06724)及びチアゾロベンゾイミダゾール誘導体(同W099/44639)が報告されている。イミダゾチアゾール誘導体として、イミダゾ[2,1-b]チアゾールの2位にアセチルや、エトキシカルボニルを有する化合物が抗潰瘍作用及び脳機能改善作用を有すること(特開平2-178289号及び特開平2-306917号)、また2位に置換されたアゼチジンカルボニルを有する化合物が合成中間体として示されている(同W087/00525号)。一方、ジヒドロイミダゾ[2,1-b]チアゾール誘導体について、2位がフェニルアルキルアミノカルボニルで置換された化合物が免疫増強作用を有すること(米国特許US4736038、特開昭63-104985号、及び欧州公開特許EP200134)、また2位にアルキル等及び3位にアルキル等を有する化合物が抗炎症作用を示すことが開示されている(J. Med. Chem., (1981), 24(5), 604-609)。しかし、これらの文献には、イミダゾチアゾール誘導体が、mGluR1作用を有することについては開示も示唆もない。

【0005】

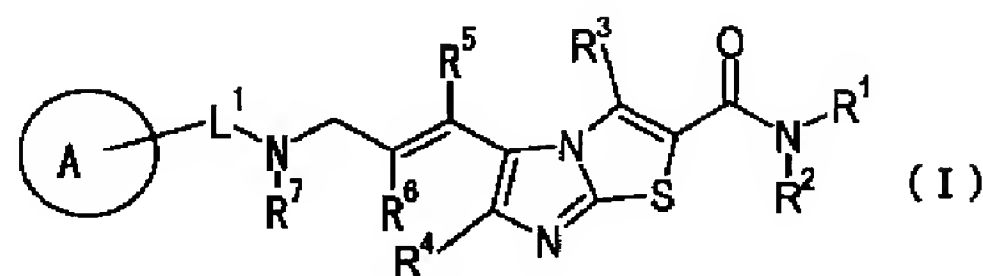
【発明が解決しようとする課題】本発明は優れたmGluR1に作用する新規な化合物を提供することを課題とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を達成すべく鋭意研究を行った結果、ヘテロ環、シクロアルキル、ヘテロ環-低級アルキル又はシクロアルキル-低級アルキル等で置換された5-(3-アミノプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾチアゾール化合物がmGluR1に作用することを見出し本発明を完成した。即ち、本発明は下記一般式(I)で示されるイミダゾチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

【0007】

【化2】



【0008】(式中の記号は、以下の意味を示す。A:Het又はcAlk、Het:架橋型若しくはスピロ型であってもよく置換されていてもよい飽和ヘテロ環。cAlk: 架橋型若しくはスピロ型であってもよく置換されていてもよいシクロアルキル。L¹:結合、又は-低級アルキレン-若しくは-O-低級アルキレン-。R¹:H、cAlkで置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルで置換されていてもよいcAlk、又はHet。R²:H又は低級アルキル。ここに、R¹とR²は隣接するNと一体をなして、架橋型若しくはスピロ型であってもよく置換されていてもよい含窒素飽和ヘテロ環を形成することができる。R³、R⁴、R⁵及びR⁶:同一又は異なって、H又は低級アルキル。R⁷:H又は式A-L¹-

で示される基、以下明細書の記号は同様の意である)。好ましくは一般式(I)中AがHetであるイミダゾチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

【0009】

【発明の実施の形態】以下、本発明につき詳述する。本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。「低級アルキル」とは、C₁₋₆アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ペンチル、tert-ペンチル又はneo-ペンチル等である。「低級アルキレン」とはC₂₋₆アルキレンを意味し、メチレン、エチレン又はプロピレン等である。「架橋型若しくはスピロ型であってもよいシクロアルキル」とは、C₃₋₁₀シクロアルキルであり、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[4.3.0]ノナニル、ビスシクロ[4.4.0]デシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、スピロ[3.4]オクタン又はアダマンチル等である。「架橋型若しくはスピロ型であってもよい飽和ヘテロ環」とはN、S及びOから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する、3乃至6員単環式又は4乃至12員二環式飽和環である。例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、オキサチオラニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、1,3-ジオキソラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、7-オキサビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、7-オキサビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、2-アザ[4.4.0]デカン-2-イル、キヌクリジニル、1-アザスピロ[4.5]デカニル又はパーヒドロキノリニル等である。「含窒素飽和ヘテロ環」とは上記ヘテロ環内に必ず1原子以上のNを有する上記ヘテロ環を意味する。「当該置換されていてもよいシクロアルキル」、「当該置換されていてもよい含窒素飽和ヘテロ環」又は「当該置換されていてもよい飽和ヘテロ環」とは1乃至3個の下記置換基で置換された当該基を意味する。具体的な置換基として低級アルキル、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、OH、COOH、低級アルキル-O-、低級アルキル-CO-、低級アルキル-SO₂-又はR¹⁰¹R¹⁰²N(R¹⁰¹及びR¹⁰²は同一又は異なって低級アルキル、シクロアルキル又は低級アルキル-CO-を意味する)である。

【0010】本発明化合物は基の種類によっては、光学異性体(光学活性体又はジアステレオマー等)、アミド結合に基づく互変異性体や二重結合に基づく幾何異性体が存在する。本発明には、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を包含する。本発明化合物は酸又は塩基と塩を形成する。酸との付加塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくはリン酸等の鉱酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ

酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸若しくはグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。塩基との付加塩としてはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム若しくはアルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、メグルミン若しくはエタノールアミン等の有機塩基又はリジン、アルギニン若しくはオルニチン等の塩基性アミノ酸との付加塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、本発明化合物は水和物又はエタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。また、本発明有効成分又は本発明化合物には、生体内で代謝され変換される化合物、いわゆるプロドラッグも全て包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」第7巻(廣川書店, 1990年)分子設計163-198頁に記載の基等が挙げられる。ここでmGluR1作用とは拮抗作用又は作動作用を意味する。

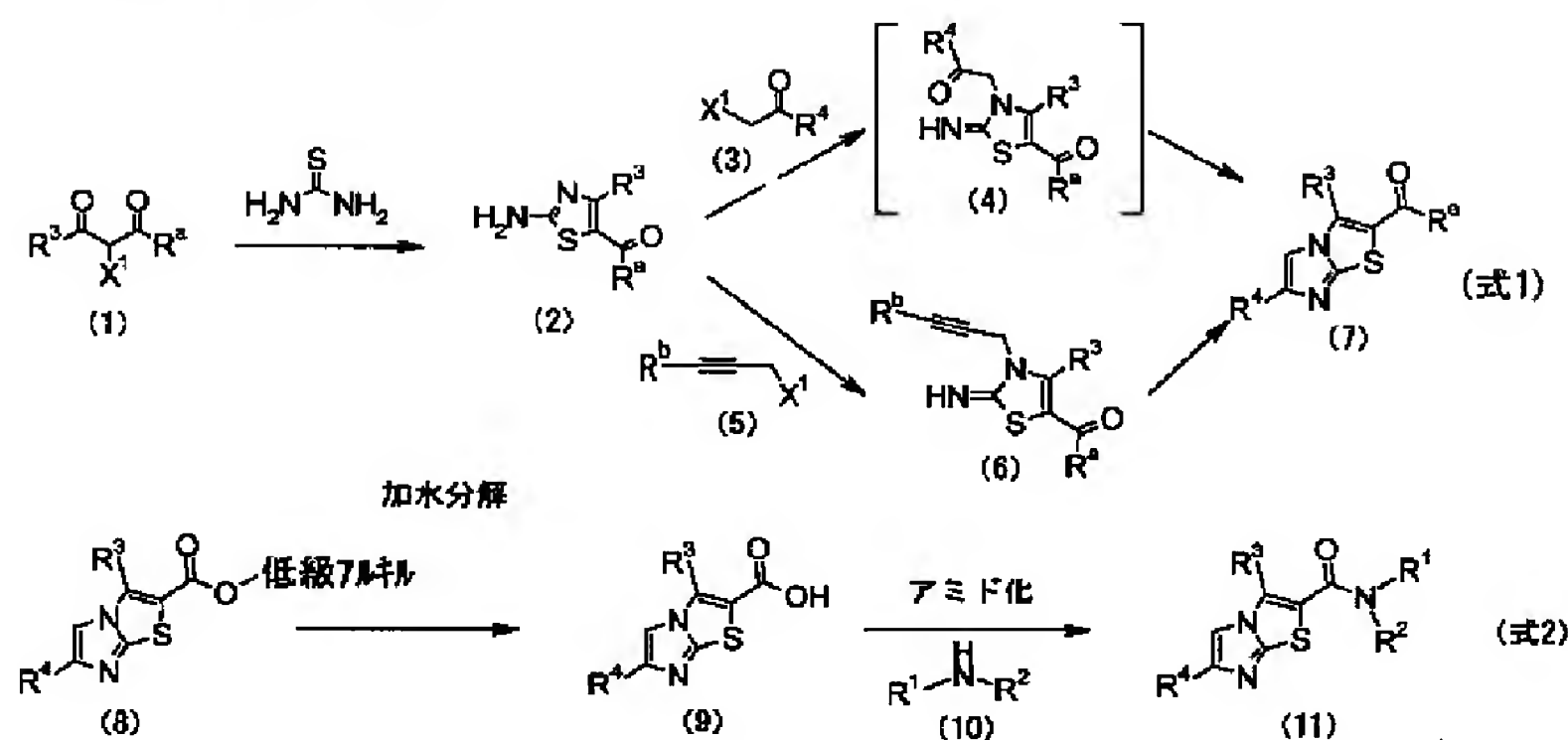
【0011】(製造法)本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。例えば酸化、還元、アミノ

化、アルキル化、アミド化、スルホンアミド化、エステル化及びウレア化等の反応は、日本化学会編「実験化学講座」第4版(1991)(丸善)等の文献記載の条件を参考にして行うことができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、OH(水酸基)及びCOOH(カルボキシ)等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。以下、本発明化合物の原料及び本発明化合物の製造法を詳述する。

第1製法: イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-カルボキサミドの製造

【0012】

【化3】

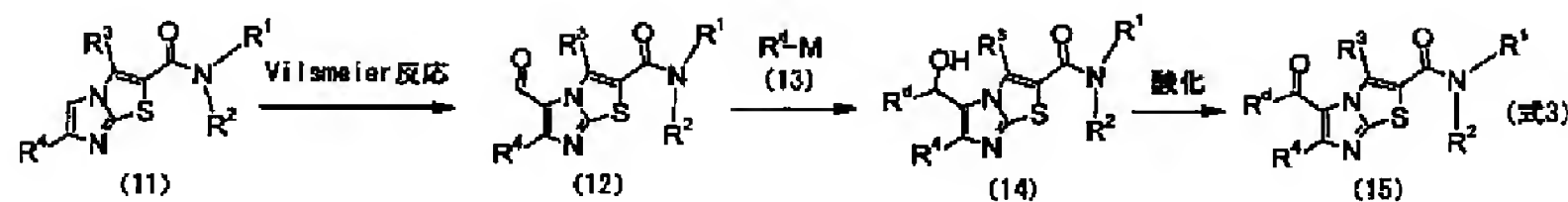


【0013】(式中、 R^a は $N(R^1)(R^2)$ または低級アルキル-0-、 R^b は R^bCH_2 で R^4 を、 X^1 はハロゲン基を示す。)本発明化合物(1)の基本骨格となるイミダゾ[2,1-b]チアゾール(7)は(式1)に示す方法により製造される。ジケトン化合物(1)とその反応対応量のチオ尿素とをメタノール(以下MeOH)若しくはエタノール(以下EtOH)等のアルコール系溶媒又はテトラヒドロフラン(以下THF)、アセトン、メチルエチルケトン(以下MEK)若しくはジメチルホルムアミド(以下DMF)等の反応に不活性な溶媒中、加温下にて反応させることにより2-アミノチアゾール(2)を得(第1工程)、さらに化合物(2)とその反応対応量のハロケトン(3)と前述の溶媒中、炭酸カリウム(以下 K_2CO_3)又は水素化ナトリウム(以下NaH)等の塩基存在下、氷冷下から加温下にて反応させることによりイミン(4)を得(第2工程)、この化合物(4)を硫酸(以下 H_2SO_4)、酢酸(以下AcOH)又はトリフルオロ酢酸(以下TFA)等の酸存在下あるいは中性条件下にて前述の溶媒中あるいは前述の酸自

身を溶媒として加温することによりイミダゾチアゾール(7)を得る(第3工程)。なお、化合物(2)とその反応対応量の化合物(3)とを塩基存在下あるいは中性条件下にて前述の溶媒中加温することにより化合物(4)を単離することなく化合物(7)を得ることもできる。

【0014】また、化合物(2)とその反応対応量のハライド(5)とを前述の第1工程と同様に反応させることによりプロピン(6)を得、この化合物(6)を前述の溶媒中、ナトリウムエトキシド(以下NaOEt)等の塩基存在下に室温下から加温下にて反応させることによっても化合物(7)を得ることができる。(式2)に示すように化合物(7)において R^a が低級アルキル-0-であるエステル(8)は通常アルカリ加水分解によりカルボン酸(9)とした後、酸塩化物、あるいは混合酸無水物を経由する方法あるいは縮合剤を用いる方法等の一般的なアミド化反応によりアミド(11)へと変換できる(日本生化学会編「実験化学講座1タンパク質の化学IV」(東京化学同人)等)。

第2製法:5-アシル-イミダゾ[2,1-b]チアゾールの製造
【0015】



【0016】(式中、 R^d は水素以外の R^5 を、 M はLi、 MgX^2 を、 X^2 はハロゲン基を示す。ハロゲン基とはCl又はBr等が挙げられる。)

式3に示すようにアミド(11)をVilsmeier反応(Ber. 60, 19(1927))、すなわちDMF溶媒中、塩化ホスホリル(以下 $POCl_3$)と加温下反応するか、又はトリクロロメタン(以下 $CHCl_3$)等の反応に不活性な溶媒中、DMF、 $POCl_3$ と加温することによりホルミル体(12)を得(第1工程)、ホルミル体(12)とその反応対応量のアルキルリチウム試薬或いはGrignard試薬とをTHF又はジエチルエーテル等の反応に不活性な溶媒中、低温下反応(Compt. Rend. 130, 1322(1900))させてアルコール体(14)を得(第2工程)、通常の酸化

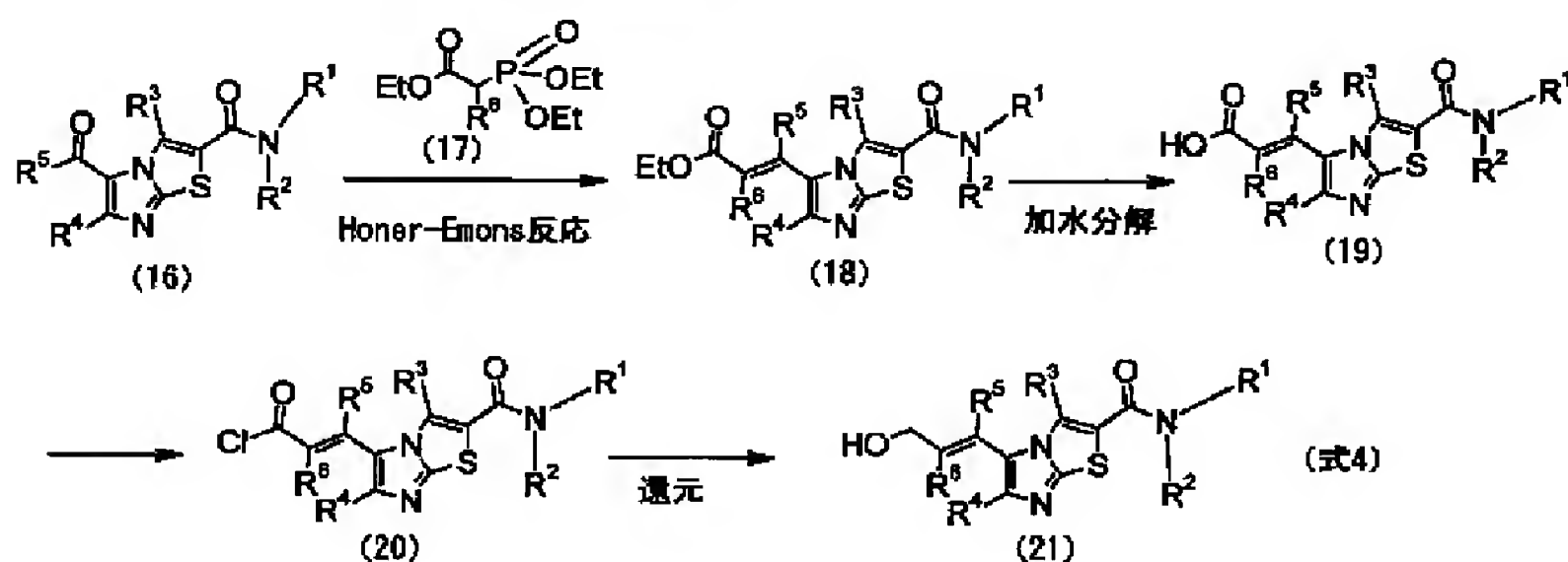
【化4】

反応を行うことによりケトン体(15)を得ることができる(第3工程)。通常の酸化反応の例としては SO_3 -ピリジン錯体(以下 $SO_3 \cdot Py$)存在下、DMSO溶媒中、室温下にて反応させる方法、あるいはSwern酸化(Tetrahedron 34, 1651(1998))、Dess-Martin酸化(J. Org. Chem. 48, 4155(1983))又は二酸化マンガン、クロム酸塩、過マンガン酸カリウム等による酸化(日本化学会編「実験化学講座23」(丸善)等)が挙げられる。

第3製法:3-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-イル)アクリル酸誘導体の製造

【0017】

【化5】



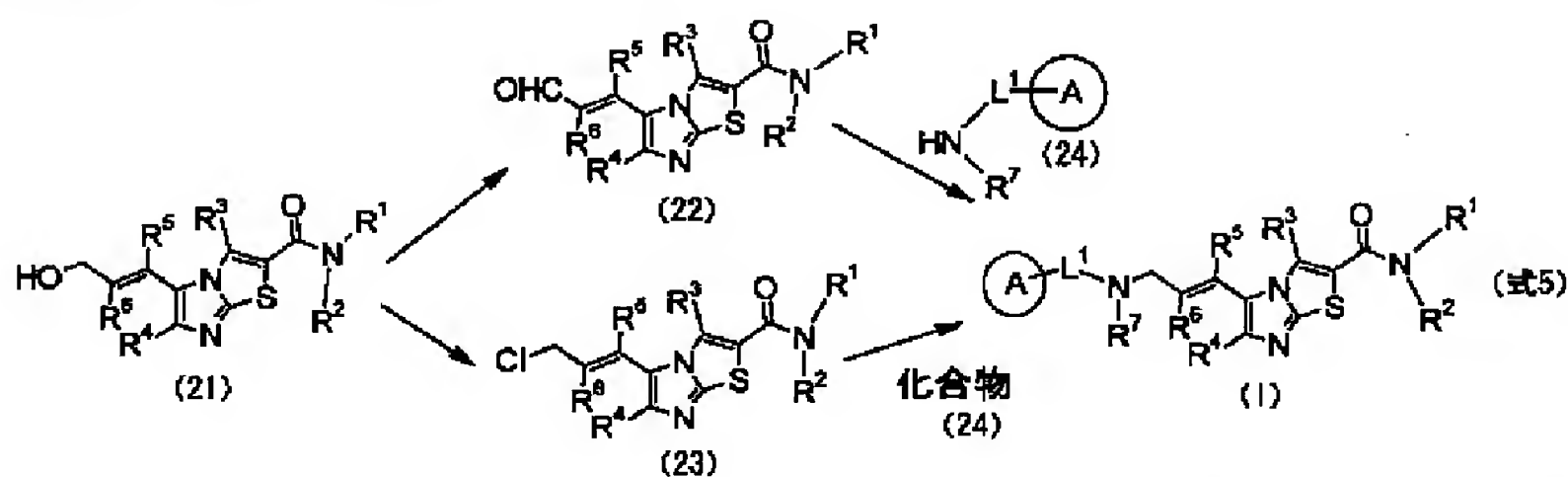
【0018】本発明化合物の合成中間体であるアクリル酸誘導体は(式4)に示す方法により製造される。5-ホルミル又はケトン体(16)とその反応対応量のホスホネート(17)とを通常のHorner-Emmons反応(J. Am. Chem. Soc. 83, 1733(1961))条件、即ちTHF又はDMF等の反応に不活性な溶媒中、NaH、 K_2CO_3 又は $KOtBu$ 等の塩基存在下に氷冷下から加温下にて反応させることによりエステル(18)を製造できる。なお、上記以外にもホスホニウムイリドを用いた通常のWittig反応(Ber. 87, 1318(1954))させることにより得ることができる。また、エステル(18)を前述の一般的なアルカリ加水分解条件下にて反応させることによ

りカルボン酸(19)を得、化合物(19)を $SOCl_2$ 或いは塩化オキサリル(以下 $(COCl)_2$)とTHF等の反応に不活性な溶媒中、若しくは無溶媒にて室温下から加温下反応させることにより酸塩化物(20)とした後、THF又はDMF等の反応に不活性な溶媒、或いはそれらと水との混合溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム(以下 $NaBH_4$)等の還元剤を用いて還元することによりアルコール(21)を得ることができる。

第4製法:5-(3-アミノ-プロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[2,1-b]チアゾール誘導体の製造

【0019】

【化6】



【0020】本発明化合物(1)は(式5)に示す方法により製造される。アリルアルコール体(21)を前述の一般的な酸化反応によりアルデヒド体(22)を得、化合物(22)とその反応対応量のアミン(24)とをジクロロエタン(以下DCE)等の反応に不活性な溶媒中あるいはAcOH中、AcOH、T

i(Oi-Pr)₄等の酸あるいはレイス酸の存在下に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(以下 $NaB(OAc)_3H$)、水素化シアノホウ素ナトリウム(以下 $NaBH_3CN$)等の還元剤を用いて氷冷下から室温下にて反応させるか、或いはトルエン(以下Tol)又はMeOH等の反応に不活性な溶媒中、無

触媒或いはp-トルエンスルホン酸等の酸触媒存在下、必要に応じて脱水条件下にて加温することによりイミンとした後、 NaBH_4 と反応させる。また、アルコール(21)をその反応対応量の SOCl_2 と室温下から加温下にて反応させることによりアシルハライド(23)を得、化合物(23)とその反応対応量のアミン(24)とを K_2CO_3 等の塩基存在下にDMF、THF又はアセトニトリル等の反応に不活性な溶媒中、室温下から加温下にて反応させることにより本発明化合物(I)を得ることができる。

【0021】このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。本発明化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、汙過、再結晶、又は各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる(「基礎有機化学実験 その操作と心得」(丸善)等)。各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法(例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により立体科学的に純粋な異性体に導くことができる。

【0022】本発明化合物又はその塩の1種若しくは2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いづれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター又はエチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又は液剤等による経口投与、又は静注、筋注等の注射剤、坐剤又は、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき1~1,000mg、好ましくは50~200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか又は成人1人当たり、1日につき1~500mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1日1時間~24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤又は顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン又はメタケイ酸ア

ルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性或いは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤又は防腐剤を含有していてもよい。

【0023】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えばラクトース)、溶解補助剤(例えばグルタミン酸又はアスパラギン酸)のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す汉過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0024】

【実施例】次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。尚、実施例で用いられる原料化合物の製造方法を参考例として説明する。なお、明細書中の略号は、以下の通りである。

No: 化合物番号; Rex: 参考例; Ex: 実施例; Ad: アダマンチル; Me: メチル; Et: エチル; iPr: イソプロピル; neo-Pen: ネオペンチル; cPr: シクロプロピル; cBu: シクロブチル; cPen: シクロペンチル; cHex: シクロヘキシル; cHep: シクロヘプチル; cOct: シクロオクチル; Ac: アセチル; NMR: 核磁気共鳴スペクトル(TMS内部標準で測定(ppmで表示)); STR: 化学構造式; MS(FAB): 質量分析法

参考例1

エチル 3,6-ジメチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-カルボキシレート(5.6g)のEtOH(25ml)溶液に室温下1M 水酸化ナトリウム(以下NaOH)水溶液(30ml)を加えて同温にて4時間攪拌した。反応終了後、1M 塩酸(以下HCl)水溶液(30ml)を加えて氷冷下攪拌した。析出物をろ取して冷水で洗浄することにより3,6-ジメチルイミダゾ[2,1-b]

チアゾール-2-カルボン酸(4.8g)を結晶として得た。
NMR(DMSO- d_6); δ 7.61(s, 1H)、2.69(s, 3H)、2.25(s, 3H).

参考例2

参考例1のカルボン酸(1.87g)に氷冷下 SOCl_2 (25ml)および触媒量のDMFを加えて2時間加熱還流した。 SOCl_2 を完全に減圧留去した後、残留物を氷冷下DMF(50ml)に溶解し、N-メチル-N-ネオペンチルアミン HCl塩(1.57g)およびトリエチルアミン(9.52ml)を加えて室温下30分間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチル(以下EtOAc)で抽出し無水硫酸マグネシウム(以下 MgSO_4)で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(以下カラムクロマト)(溶出液;n-ヘキサン(以下 n-Hex):EtOAc=1:2)で精製することによりN,3,6-トリメチル-N-ネオペンチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-カルボキサミド(2.14g)を結晶として得た。

NMR(CDCl_3); δ 7.09(s, 1H)、3.40(s, 2H)、3.18(s, 3H)、2.43(s, 3H)、2.36(s, 3H)、0.98(s, 9H).

【0025】参考例3

DMF(2.94ml)の CHCl_3 (20ml)溶液に氷冷下、 POCl_3 (3.54ml)をゆっくり滴下して加え室温下30分間攪拌した。ついでこれに参考例2の化合物(2.12g)の CHCl_3 溶液を加えて16時間加熱還流した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、氷水に注ぎ、1M NaOH水溶液を加えてpHを約12に調整した。室温下30分間攪拌後、EtOAcで抽出し1M NaOH水溶液、飽和食塩水で洗浄して MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をカラムクロマト(溶出液;n-Hex:EtOAc=1:2)で精製することにより5-ホルミル-N,3,6-トリメチル-N-ネオペンチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-カルボキサミド(1.76g)を結晶として得た。

NMR(CDCl_3); δ 9.78(s, 1H)、3.39(s, 2H)、3.17(s, 3H)、2.79(s, 3H)、2.64(s, 3H)、1.01(s, 9H).

参考例4

トリエチル 2-ホスホノプロピオネート(1.69ml)のTHF(10ml)溶液に氷冷下60%油性NaH(317mg)を加えて同温にて30分間攪拌した。ついでこれに参考例3のアルデヒド(1.74g)のTHF(15ml)溶液を加えて室温下18時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を氷水に注ぎEtOAcで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(以下 NaHCO_3)、水、飽和食塩水の順で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をカラムクロマト(溶出液;n-Hex:EtOAc=1:1)で精製することによりエチル (E)-3-(3,6-ジメチル-2-[(メチル)(ネオペンチル)カルバモイル]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-イル)-2-メチルアクリレート(2.20g)を得た。

NMR(CDCl_3); δ 7.71(s, 1H)、4.28(q, 2H)、3.39(s, 2H)、3.18(s, 3H)、2.52(s, 3H)、2.21(s, 3H)、1.94(d, 3H)、1.35(t, 3H)、0.99(s, 9H).

【0026】参考例5

参考例4のエステル(2.19g)のEtOH溶液に室温下、1M NaO

H水溶液(10ml)を加えて同温にて1時間攪拌した。反応終了後1M HCl水溶液(10ml)を加えて中和し水で希釈した。氷冷下30分間攪拌後、析出物をろ取して水で洗浄することにより(E)-3-(3,6-ジメチル-2-[(メチル)(ネオペンチル)カルバモイル]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-イル)-2-メチルアクリル酸(1.84g)を結晶として得た。
NMR(DMSO- d_6); δ 12.61(s, 1H)、7.73(s, 1H)、3.32(s, 2H)、3.10(s, 3H)、2.46(s, 3H)、2.11(s, 3H)、1.83(d, 3H)、0.93(s, 9H).

参考例6

SOCl_2 (3.63ml)に参考例5のカルボン酸(1.81g)および触媒量のDMFを加えて室温下1時間攪拌した。反応終了後、トルエン(100ml)を加えて氷冷下1時間攪拌し、析出物をろ取してTolで洗浄することにより酸塩化物(1.70g)を得た。得られた酸塩化物をTHF(10ml)、DMF(15ml)の混合溶液に溶解し、氷冷下 NaBH_4 (542mg)を加え室温下1時間攪拌した。THFを減圧留去後、水を加えEtOAcで抽出し MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をカラムクロマト(溶出液;n-Hex:EtOAc=4:1)で精製した。得られた化合物をEtOHに溶解し、室温下4M HCl/EtOAc溶液を加えて攪拌後、溶媒を減圧留去し残留物をEtOAcで洗浄することにより5-[(E)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパ-1-エン-1-イル]-N,3,6-トリメチル-N-ネオペンチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-カルボキサミド HCl塩(1.1g)を結晶として得た。

NMR(DMSO- d_6); δ 6.45(s, 1H)、4.05(s, 2H)、3.34(s, 2H)、3.11(s, 3H)、2.49(s, 3H)、2.21(s, 3H)、1.63(s, 3H)、0.95(s, 9H).

参考例7

参考例6の化合物(2.16g)のDMSO(20ml)溶液に室温下、トリエチルアミン(4.31ml)、 $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ (4.93g)を加えて同温にて1時間攪拌した。反応終了後、水を加えてEtOAcで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、 MgSO_4 で乾燥して溶媒を減圧留去することによりN,3,6-トリメチル-5-[(E)-2-メチル-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-N-ネオペンチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-カルボキサミド(1.87g)を得た。

NMR(CDCl_3); δ 9.65(s, 1H)、7.43(s, 1H)、3.40(s, 2H)、3.19(s, 3H)、2.56(s, 3H)、2.25(s, 3H)、1.89(s, 3H)、1.00(s, 9H).

【0027】実施例1

参考例7のアルデヒド体(250mg)、(R)-テロラヒドロフルフリルアミン(0.371ml)のDCE(5ml)溶液に室温下、AcOH (0.5ml)を加えて同温にて3時間攪拌した。ついでこれに $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (762mg)を加えてさらに3時間攪拌した後、反応溶液に NaHCO_3 を加え CHCl_3 で抽出した。有機層をさらに1M HCl水溶液で抽出し、水層を CHCl_3 で洗浄した。水層を NaHCO_3 で中和しEtOAcで抽出、水、飽和食塩水で洗浄後 MgSO_4 で乾燥し溶媒を減圧留去した。残留物をエタノールに溶解し、4M HCl/EtOAc溶液(1ml)を加えて溶媒

を留去、残留物にアセトンを加えて攪拌した。析出物をろ取することにより(R)-N,3,6-トリメチル-5-(2-メチル-3-[(テトラヒドロ-2-フリル)メチル]アミノ)プロパ-1-エン-1-イル)-N-ネオペンチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-カルボキサミド 2 HCl塩酸塩(190mg)を無色結晶として得た。

NMR(DMSO-d₆); δ 9.53(br)、9.24(br)、6.76(s、1H)、4.22-4.31(m、1H)、3.70-3.88(m、4H)、3.34(s、2H)、3.10(s、3H)、3.04-3.14(m、1H)、2.86-2.96(m、1H)、2.20(s、3H)、1.95-2.10(m、1H)、1.80-1.95(m、2H)、1.79(s、3H)、1.55-1.65(m、1H)、0.94(s、9H)。MS(FAB):433(M+1)

実施例2

参考例7のアルデヒド体(237mg)、3-アミノオキセタン(60mg)のDCE(5ml)溶液に室温下、AcOH (0.5ml)を加えて同温にて12時間攪拌した。ついでこれにNaBH(OAc)₃ (720mg)を加えてさらに2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌し、CHCl₃で抽出した。有機層を0.5M HCl水溶液で抽出し、CHCl₃で洗浄後N

aHCO₃で中和した。これをEtOAcで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去し残留物をカラムクロマト(溶出液:CHCl₃:MeOH:飽和アンモニア水溶液=20:1:0.1)で精製、得られた油状物をメタノールに溶解し、フマル酸(51mg)を加え溶媒を減圧留去した。さらに残留物をイソプロパノールに溶解し、不溶物をろ過して除去した後、溶媒を再び減圧留去した。得られた結晶をアセトニトリルで洗浄することによりN,3,6-トリメチル-5-[2-メチル-3-(オキセタン-3-イルアミノ)プロパ-1-エン-1-イル]-N-ネオペンチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-カルボキサミド 1.5フマル酸塩の無色結晶(58mg)を得た。

NMR(DMSO-d₆); δ 6.62(s、3H)、6.46(s、1H)、4.64(t、2H)、4.39(t、2H)、3.91(m、1H)、3.34(s、2H)、3.23(s、2H)、3.10(s、3H)、2.44(s、3H)、2.06(s、3H)、1.64(s、3H)、0.93(s、9H)。MS(FAB):404(M+1)

実施例化合物の化学構造式を表1に示す。

【0028】

【表1】

Ex	STR
1	
2	

【0029】また、実施例及び前述の本発明化合物の製造法と同様にして種々の公知原料から下表の化合物が得られる。

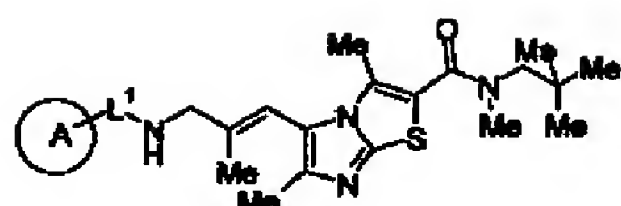
【0030】

【表2】

公知原料のSTR	公知原料のSTR	公知原料のSTR	公知原料のSTR

【0031】

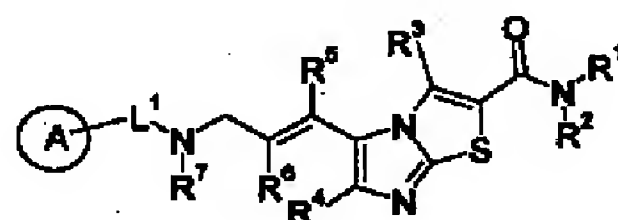
【表3】



No	A-L¹	No	A-L¹	No	A-L¹	No	A-L¹	No	A-L¹
1		8		15		22		29	
2		9		16		23		30	
3		10		17		24		31	
4		11		18		25		32	
5		12		19		26		33	
6		13		20		27		34	
7		14		21		28		35	

【0032】

【表4】

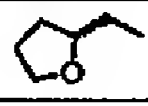


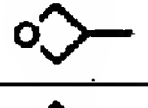






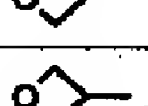

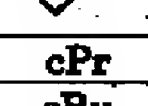


No	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵	R⁶	A-L¹	R⁷
36		Me	Me	Me	H	Me		H
37		Me	Me	Me	H	Me		H
38		Me	Me	Me	H	Me		H
39	cHex	Me	Me	Me	H	Me		H
40	iPr	Me	Me	Me	H	Me		H
41		Me	Me	Me	H	Me		H
42		Me	Me	Me	H	Me		H
43		Me	Me	Me	H	Me		H
44		Me	Me	Me	H	Me		H
45		Me	Me	Me	H	Me		H
46	cHex	Me	Me	Me	H	Me		H
47	iPr	Me	Me	Me	H	Me		H
48		Me	Me	Me	H	Me		H
49		Me	Me	Me	H	Me		H
50	neo-Pen	Me	Me	H	H	Me		H
51	neo-Pen	Me	H	H	H	Me		H
52	neo-Pen	Me	H	Me	H	Me		H

【 0033 】

【 表 5 】


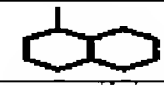




表 4 の 続 き

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	A-L ¹ -	R ⁷
53	neo-Pen	Me	Me	Et	H	Me		H
54	neo-Pen	Me	Me	H	H	Me		H
55	neo-Pen	Me	H	H	H	Me		H
56	neo-Pen	Me	H	Me	H	Me		H
57	neo-Pen	Me	Me	Et	H	Me		H
58	neo-Pen	Me	Me	Me	H	H		H
59	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Et		H
60	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me		Me
61	neo-Pen	Me	Me	Me	Me	Me		H
62	neo-Pen	Me	Me	Me	H	H		H
63	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Et		H
64	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me		Me
65	neo-Pen	Me	Me	Me	Me	Me		H
66	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cPr	H
67	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cBu	H
68	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cPen	H
69	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cHex	H
70	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cHep	H
71	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cOct	H
72	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cPr-methyl	H
73	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cBu-methyl	H
74	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cPent-methyl	H
75	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cHex-methyl	H
76	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cHep-methyl	H
77	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cOct-methyl	H

【 0034 】

【 表 6 】

表4の続き

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	A-L ¹	R ⁷
78	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	2-Me-cHex	H
79	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	3-Me-cHex	H
80	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	4-Me-cHex	H
81	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	1-OH-cHex	H
82	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	2-OH-cHex	H
83	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	3-OH-cHex	H
84	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	4-OH-cHex	H
85	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	2-OMe-cHex	H
86	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	3-OMe-cHex	H
87	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	4-OMe-cHex	H
88	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	2-COOH-cHex	H
89	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	3-COOH-cHex	H
90	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	4-COOH-cHex	H
91	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	2-Me-cHex-methyl	H
92	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	3-Me-cHex-methyl	H
93	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	4-Me-cHex-methyl	H
94	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me		H
95	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me		H
96	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me		H
97	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me		H
98	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me		H
99	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me		H
100	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	1-Ad	H
101	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cPr-OCH ₂	H
102	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cBu-OCH ₂	H
103	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cPen-OCH ₂	H
104	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cHex-OCH ₂	H
105	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cHep-OCH ₂	H
106	neo-Pen	Me	Me	Me	H	Me	cOct-OCH ₂	H

【0035】

【発明の効果】本発明化合物は、mGluR1が関与していると考えられる疾患、好ましくはてんかん、痛み、神経細胞死の抑制、ベンゾジアゼピン退薬症候群、脳梗塞又は疼痛の予防若しくは治療薬として有用である。また、本発明化合物は毒性試験において低毒性であることが確認されている。本発明化合物のmGluR1作用は、国際公開パンフレットW000/59913号公報第45乃至46頁記載の試験法「1.mGluR1結合作用([³H]-(6-アミノ-N-シクロヘキシル

-N、3-ジメチルチアゾロ[3,2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド)(以下トリチウムラベル体)の製法、(ラット小脳P2膜画分の作成)及び(結合実験)」に準じて行われた。その結果本発明化合物中実施例1及び2の化合物はmGluR1に対する選択的、かつ強力な作用を有する(6-アミノ-N-シクロヘキシル-N,3-ジメチルチアゾロ[3,2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド)(W099/44639)のトリチウムラベル体を用いた結合実験によりmGluR1に優れた作用を示した。

フロントページの続き

(72)発明者 板鼻 弘恒
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内
(72)発明者 岡田 正路
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 小原 厚行
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内
Fターム(参考) 4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 DD05
EE13 FF05 GG01 GG09 HH01
HH05 HH06 HH07 JJ03 UU01
4C086 AA03 CB27 NA14 ZA08 ZA36
ZC42